FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 331

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Marcel LAMBOT

Né le 4 Septembre 1918, à Rennes.

Présentée et soutenue publiquement le ..... 26 MAI 1948 19.

SUR LES ÉPREUVES D'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

BIBLIOTECA

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LAMBOT.**

Prénom : **Marcel.**

Date de Soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque.)

LAMBOT (Marcel). — Sur les épreuves d'hyperglycémie provoquée. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 52 *p.*, 3 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LAMBOT (Marcel). — Sur les épreuves d'hyperglycémie provoquée. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 52 *p.*, 3 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LAMBOT (Marcel). — Sur les épreuves d'hyperglycémie provoquée. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 52 *p.*, 3 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LAMBOT (Marcel). — Sur les épreuves d'hyperglycémie provoquée. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 52 *p.*, 3 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Marcel LAMBOT

Né le 4 Septembre 1918, à Rennes.

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19.

SUR LES ÉPREUVES D'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON(JUSTIN
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), **BRINDEAU** (*Obstétrique*), **HUGUENIN** (*Anatomie pathologique*), **LE LORIER** (*Obstétrique*), **VAUDESCAL** (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

À LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Qu'elle trouve ici une assurance nouvelle de mon amour filial.

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde tendresse.

A MA FILLE ANNICK

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

A qui nous exprimons notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEWIN

Chef de Laboratoire de Pathologie Générale

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a aidé de ses conseils et de ses travaux.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A MON BEAU-FRERE

MONSIEUR LE DOCTEUR DE GOASCARADEC

Ancien Chef de Clinique de l'Ecole de Médecine

Médecin Assistant des Hôpitaux de Rennes

En qui nous avons toujours trouvé le guide dévoué et éclairé.

Nos sentiments de profonde reconnaissance.

À Monsieur le Docteur AZERAD

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a fait l'honneur de s'intéresser à notre travail.

Avec l'expression de nos sincères remerciements.

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE RENNES

Monsieur le Professeur MARQUIS

Directeur de l'Ecole de Médecine de Rennes
Professeur de Clinique Chirurgicale
Directeur du Centre Anticancéreux de Rennes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

Monsieur le Professeur A. PELLE

Professeur de Clinique Médicale à l'Ecole de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Monsieur le Professeur LE GAL LA SALLE

Professeur de Clinique Chirurgicale à l'Hôtel-Dieu de Rennes

Que nous remercions pour leur excellent enseignement et leur bienveillance.

Hommages respectueux et reconnaissant.

INTRODUCTION

Lorsque l'on fait absorber à un sujet normal une dose de glucose, et que l'on mesure la glycémie avant l'absorption et après, on constate une montée glycémique qui, après avoir atteint un maximum, redescendra progressivement jusqu'au taux normal.

Chez le diabétique, cette montée généralement plus élevée, mettra plus de temps à redescendre au taux initial que chez le sujet normal.

L'intérêt de cette méthode mise au point par GILBERT et BAUDOUIN en 1908, a retenu l'attention de nombreux auteurs qui en ont fait l'objet de multiples expériences. Ils essayèrent de perfectionner la méthode de différentes façons en administrant divers glucides, et en cherchant la voie d'apport du glucose la plus avantageuse. Mais les modifications techniques les plus importantes furent les différentes méthodes d'hyperglycémie provoquée à doses multiples.

Dans cet ouvrage, nous retrouverons les étapes successives subies par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et nous noterons les modifications, leurs avantages et leurs inconvénients.

Nous essaierons d'apprécier l'utilité de ces modifications. Leur intérêt est dû surtout au fait qu'elles permettent un diagnostic différentiel entre la glycosurie du diabète sucré et la glycosurie non diabétique, puis celui du diagnostic positif d'un diabète fruste à la symptomatologie particulièrement effacée.

Nous comparerons enfin les mérites des principales techniques employées aujourd'hui en essayant de fixer notre choix sur celle qui nous semblera la plus précise et la plus pratique.

HISTORIQUE

En 1875, COLRAT décrivit l'épreuve de la « glycosurie alimentaire provoquée par l'ingestion de sucre ». Cette méthode permit de dépister quelques diabètes au début, mais fut abandonnée par la suite, en raison des nombreuses critiques formulées contre elle.

LIEFMANN et STERN expérimentèrent la méthode en 1906, en donnant à des sujets normaux du glucose per os. Les imprécisions de leur technique ne permettent malheureusement pas d'interpréter avec sûreté les résultats de leurs expériences.

La même année, ces expériences furent reprises par DONATH et SCHESSLINGER.

C'est BAUDOUIN, en 1908, qui fut le premier à signaler la valeur qu'on devait attribuer à l'étude de la *glycémie* dans ces épreuves et à décrire le test d' « *hyperglycémie alimentaire provoquée* ». C'est lui qui en a aussi fixé la technique précise. Il donna à des sujets normaux, à jeun depuis quelques heures, 150 gr. de glucose dissous dans 300 cc. d'eau et suivit l'évolution de la glycémie d'heure en heure pendant trois heures. Il constata que la glycémie atteignait son maximum au bout d'une heure (en moyenne 0,133 %) et était déjà bien retombée au bout de deux heures (0,113 %) et tout à fait revenue à la normale en trois heures. Il nomma « *coefficient glycémique* » le rapport entre le chiffre trouvé au bout d'une heure et le chiffre à jeun. Chez le sujet normal ne présentant aucun trou-

ble du métabolisme hydrocarboné, ce coefficient ne dépasse pas 1,35; chez l'hépatique, il est fréquemment augmenté, donnant ainsi, d'après cet auteur, une mesure de la valeur fonctionnelle glycogénique du foie. Il en fit donc d'abord un test d'insuffisance hépatique, mais, dans des communications ultérieures avec le Professeur GILBERT, il expérimenta cette épreuve chez plusieurs diabétiques et trouva chez eux un coefficient glycémique d'autant plus augmenté que le diabète était plus avancé et plus grave.

FRANK et WALKER, en 1910, TACHAU, en 1911 et BANG, en 1913, répétèrent les mêmes expériences en donnant des doses diverses de glucose à des séries de sujets.

En 1913, JACOBSEN décrivit un test de tolérance au glucose basé sur le même principe mais avec des déterminations de glycémie plus nombreuses et faites à intervalles plus courts. Il fait ingérer à divers sujets 100 gr. de sucre dissous dans 250 gr. d'eau. Les courbes obtenus montrent que la glycémie commence à s'élever cinq minutes après l'absorption du sucre et atteint son maximum trente minutes après; puis elle commence à descendre plus lentement qu'elle n'était montée. L'auteur signale, aussi, souvent la présence d'une hypoglycémie fugace précédant le retour au chiffre normal, et insiste sur les faits suivants :

1) Plus le chiffre glycémique à jeun est élevé, plus la réaction hyperglycémique est forte et durable.
2) Si on donne une dose de glucose un peu supérieure (150 au lieu de 100 gr.), la glycémie ne monte pas plus haut mais elle redescend plus lentement.
3) Dans neuf cas sur quinze, il existe de la glycosurie.

Il renouvelle ces expériences avec d'autres hydrates de carbone qui donnent des courbes un peu diffé-

rentes, puis avec l'albumine et les graisses qui ne provoquent pas d'hyperglycémie.

JONHNSON BLOHM, en 1916, JANNEY et ISAACSON, en 1918, signalent les nombreux facteurs d'erreur de ce test et mettent au point une technique plus précise :

1) Le sujet doit jeûner depuis quinze heures.
2) Le glucose doit être pur et donné à la quantité de 1 gr. 75 par kg. de poids du sujet, chaque gramme dissous dans 2 cc. d'eau.
3) Le taux du sucre dans le sang, après avoir été déterminé à jeun, juste avant l'ingestion du sucre, doit être contrôlé toutes les heures pendant trois heures.

Si la tolérance au glucose est normale, la différence entre la valeur de la glycémie, trois heures après la prise du sucre et celle à jeun ne doit pas dépasser 0,019 %.

Chez le sujet normal, la glycémie redevient normale une heure et demie à deux heures après l'absorption de sucre, chez le diabétique, trois, quatre et même cinq heures sont nécessaires.

En 1919, ACHARD, RIBOT et BINET renouvellent l'expérience en faisant ingérer une dose moindre de glucose (20 gr.) ; l'hyperglycémie très légère est maxima une demi-heure après l'ingestion, mais disparaît une heure après le début de l'épreuve.

MAC LEAN et de WASSELOW, en 1921, confirment par leurs essais les conclusions de JACOBSEN : le glucose particulièrement apte à déterminer l'hyperglycémie donne des résultats plus constants et plus satisfaisants que les autres sucres.

Dans le diabète léger chez lequel les signes pathognomoniques n'ont pas encore fait leur apparition ou ont été améliorés par un traitement approprié au point que la glycémie est redevenue normale, l'épreuve d'hy-

perglycémie provoquée ainsi pratiquée n'atteint un taux de glucose sanguin maximum qu'au bout de deux heures et demie, puis retombe lentement au chiffre normal.

La même année, STAUB obtient avec des doses réduites (40, 20 et même 10 gr.) des réactions hyperglycémiques notables. Ses courbes montrent que, moins la dose de glucose employée est forte, moins l'hyperglycémie secondaire est intense et durable. Mais TRAUGOTT, dans quatre-vingt dix observations, déclare que l'on peut employer indifféremment des doses de 20 à 150 gr. HANSEN se range à la même opinion.

En France, cette épreuve fut surtout étudiée par MM. LABBÉ, H. LABBÉ et F. NEPVEUX. Ces auteurs font ingérer au sujet, à jeun depuis douze heures, 50 gr. de glucose pur dissous dans 100 gr. d'eau; après avoir déterminé la glycémie à jeun juste avant l'absorption de sucre, ils répètent les dosages une demi-heure, une heure, deux heures et trois heures après.

Si l'on transcrit les résultats sur une courbe en portant les temps en abcisse et les valeurs glycémiques en ordonnées, on peut obtenir l'aire (S) du triangle d'hyperglycémie ainsi formé au moyen de la formule suivante :

$$S = \frac{H \times T}{2}$$

H étant la flèche d'hyperglycémie, c'est-à-dire, la différence entre la glycémie à jeun et la glycémie maxima, T étant le temps que met la glycémie à revenir à son taux de départ, à jeun.

Si la glycémie n'est pas encore retombée au chiffre initial au moment de la dernière mesure, il suffit de prolonger la ligne qui joint les deux derniers chiffres de glycémie jusqu'au point où elle rencontre le niveau initial pour obtenir la durée de la réaction.

Chez le sujet normal, l'aire du triangle ainsi formé est de 0 cm^2 20 à 0 cm^2 40. Dans le diabète, la flèche d'hyperglycémie est beaucoup plus élevée à l'aire du triangle et peut aller de 2 à 7 cm^2.

THÉPENIER (thèse, Paris, 1925) proposa, pour le calcul de l'aire du triangle d'hyperglycémie, d'employer du papier millimétrique. — En ordonnée, il représente les glycémies successives, une division millimétrique correspondant à la concentration de 0 gr. 01 de glucose par litre de sang. — En abcisse, est représenté le temps écoulé à partir du moment de l'ingestion du glucose (une division millimétrique étant égale à une minute).

On aura alors :

$$S \text{ (en } cm^2) = \frac{H \times T}{2}$$

H = la flèche d'hyperglycémie en centigrammes.
T = le temps en minutes.

BOULIN (thèse, Paris, 1924) confirma le fait signalé par TRAUGOTT et HAUSEN, que l'augmentation de glucose ingéré n'élève pas l'hyperglycémie, mais en allonge proportionnellement la durée.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est d'ailleurs considérée par M. LABBÉ et ses élèves comme l'un des meilleurs tests de la glyco-régulation, à condition qu'elle soit associée aux autres symptômes. Il faut également tenir compte des variations individuelles et faire chez le même sujet plusieurs épreuves d'hyperglycémie provoquée; la série de courbes ainsi obtenues jointe aux symptômes fournis par l'examen clinique sont donc susceptibles d'étayer solidement le diagnostic.

Les courbes fournies par LABBÉ et NEPVEUX montrent fréquemment qu'à la phase d'hyperglycémie succède une onde hypoglycémique tardive précédant le retour définitif à la normale. Celle-ci fut d'ailleurs évoquée en 1884 par VON BRAZOL et depuis retrouvée par

de nombreux auteurs : LIEFMANN et STERN, BANG, JACOBSEN, HAUSSMANN et HIRSCHMANN, POLONOVSKI, DEPISCH et HASENOHL, SOISALOW. Pour LABBÉ, BOULIN et PETRESCO, il s'agit d'un phénomène constant qui débute chez le sujet deux heures environ après l'ingestion de sucre; elle est beaucoup moins constante, plus tardive et plus courte chez le diabétique. Ils ont également signalé une hypoglycémie précoce et inconstante qui survient habituellement dans les cinq premières minutes qui suivent l'absorption du glucose.

Cependant, quelques auteurs ont, à la suite de multiples travaux, critiqué l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire. MYERS et MAC LEAN (1935) ; SOISALOW (1926) ; LENNOX (1928), et surtout RATHERY (1921) auraient trouvé des résultats souvent contradictoires dus aux nombreuses variations individuelles que présentent des sujets différentes, voire un même sujet, suivant les circonstances antérieures, ou le moment de l'expérience.

DE QUELQUES EXPERIENCES SUR L'HYPERGLYCEMIE ALIMENTAIRE SIMPLE

A) *Epreuve d'hyperglycémie alimentaire chez le sujet normal.*

A la suite d'une série d'expériences exposées dans sa thèse inspirée par le Docteur AZÉRAD, T. VIGNERON (Paris, 1938), conclut que :

1°. — L'intensité de la réaction hyperglycémique seconde à l'ingestion de glycose, n'est pas proportionnelle à la quantité de glucose ingérée, puisque l'on obtient parfois avec 20 gr. des montées glycémiques égales ou supérieures à celles obtenues avec 50 et 60 gr.

2°. — Cette quantité de glucose semble influer sur la durée de l'hyperglycémie. En effet, sur dix sujets qui ont reçu 20 gr. de glucose, six, au bout d'une heure et demie, étaient déjà revenus à un chiffre égal ou inférieur au chiffre à jeun; chez les quatre autres, la descente était complètement terminée au bout de deux heures.

L'emploi de doses de glucose bien inférieures à celles employée jusqu'ici est donc à retenir, puisqu'elles suffisent à provoquer une réaction hyperglycémique très nette et qu'elles présentent le double avantage :

— de réduire le temps de l'expérience;
— d'éviter (ou tout au moins de diminuer) les nausées et les malaises provoqués par l'absorption rapide d'un liquide très fortement sucré.

3°. — Malgré des conditions identiques, des variations individuelles incontestables se sont manifestées au cours des expériences. Le maximum hyperglycémique d'intensité variable survient au bout d'un laps de temps variant d'une demi-heure à une heure et la durée de la réaction n'est pas constante.

Quels facteurs faut-il rendre responsables de ces différences ? — En premier lieu :

1) La vitesse *d'évacuation gastrique* et de *l'absorption intestinale.*

Ces facteurs furent mis en évidence par une série d'expériences.

Tout d'abord, STAUB (1921), en donnant de l'opium à un sujet, ralentit ses contractions gastriques et constate une baisse de la glycémie.

HALE, WHITE et PAYLE (1926), au moyen d'une sonde, injectent le glucose directement dans le *duodénum* et constatent que l'hyperglycémie se maintient aussi longtemps que l'injection est maintenue et qu'elle baisse dès que celle-ci est terminée.

JOHANNSON établit que l'évacuation gastrique de 20 gr. de glucose contrôlée aux R. X n'est pas complètement terminée avant les quatre heures qui suivent l'ingestion.

MYERS et MAC LEAN (1935), non seulement soulignent l'action indiscutable de ces deux facteurs, mais leur attribuent toutes les contradictions et les anomalies de leurs résultats.

MEDVEI (1933), BRUNO DELLA MASGIORE (1936), BEERLER, BRYAN, CATHEART et FITZ aboutissent aux mêmes conclusions.

2) Le *facteur déséquilibre neuro-végétatif.*

En 1923, TRAUGOTT signale que les « neurasthéniques et les hystériques réagissent de façon anormale à l'épreuve de « l'hyperglycémie alimentaire ».

NIELSEN a observé une hypoglycémie très marquée dans des cas de vagotonie.

POLLACK, DEPISCH et HASENOHRL pensent que la perméabilité du foie est variable et conditionnée par le tonus végétatif.

Selon MEDVEI (1933), le tonus individuel vago-sympathique intervient dans le mécanisme régulateur du métabolisme des H. de C. Ce serait l'explication des courbes anormales obtenues dans certaines affections endocriniennes (maladie de Basedow, myxœdème, obésité).

HORNE, MAC DOUGALL et MAGEE (1935) observèrent que, chez des lapins, après une injection d'ergotoxine et d'atropine, l'hyperglycémie alimentaire ne se produit pas.

M. SENDRAIL et CAHUZAC (avril 1937), après sympathicectomie péri-pancréatique expérimentale chez des chiens, notent une activation de l'appareil insulaire.

3) Le *facteur diète et régime suivi avant l'épreuve.*

La nature et l'abondance de l'alimentation absorbée avant l'épreuve, influence la réponse hyperglycémique à l'ingestion de glucose.

BANG avait remarqué, en 1913, que la réaction glycémique est beaucoup plus intense et prolongée chez des rats tenus à jeun depuis plusieurs jours que chez ceux soumis au régime ordinaire.

STAUB (1921), après de nombreux essais, vérifia que la teneur en glycogène du foie baisse après le jeûne et que secondairement la diminution de la teneur en glycogène du foie fait baisser la tolérance au glucose ce qui entraîne une hyperglycémie beaucoup plus

intense et plus longue et une glycosurie. Il obtint le même résultat en faisant suivre à ses sujets pendant quelques jours, un régime alimentaire pauvre en H. de C. ou riche en matières grasses.

Un régime riche en H. de C. élève donc la tolérance au glucose, tandis qu'un régime pauvre en H. de C. et riche en protéines diminue cette tolérance. Ce fait doit toujours être pris en considération avant de porter trop vite le diagnostic de diabète.

4) La quantité de glucose ingérée a pu, pour certaines auteurs, être un facteur de variations et d'erreur; nous avons vu déjà ce qu'il fallait en penser. Quant à la nature du sucre, le glucose pur est reconnu par tous pour être celui qui provoque le plus facilement et le plus constamment l'hyperglycémie.

M. Labbé et F. Nepveux recommandent de se servir du glucose purifié R. A. L. qui ne contient que 3 à 4 % d'eau.

B) *Epreuve de l'hyperglycémie alimentaire chez le diabétique.*

Les nombreux travaux de Baudouin (1908), de Jacobsen (1913), de Jonhson Blohm (1916), de Janney et Isaacson (1918), de Mac Lean et Wasselow (1921), (voir la première partie de cet ouvrage), concordent pour trouver chez le diabétique une augmentation de la flèche d'hyperglycémie, une augmentation de la durée de la période ascendante de la courbe et du temps total de l'épreuve et, par conséquent, de l'aire du triangle hyperglycémique. Dans une expérience sur cinq sujets diabétiques, par T. Vigneron, la glycémie, dans aucun cas, n'était redevenue à son taux initial à la troisième heure.

Conclusion. — Malgré les variations individuelles, certaines, mais dont il ne faut pas exagérer ni la fréquence, ni l'importance, l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire demeure un test excellent de tolérance au glucose. Elle prend toute sa valeur :

— pour affirmer si une glycosurie est ou n'est pas diabétique;

— pour fonder un diagnostic lorsque les signes cliniques du diabète manquent ou sont particulièrement discrets (diagnostic du diabète au début ou diagnostic rétrospectif de diabète chez les diabétiques en traitement dont la glycémie est redevenue normale) ;

— pour mesurer la gravité d'un diabète qu'on risquerait de sous-estimer à cause d'une symptomatologie trop discrète.

MODIFICATIONS APPORTEES A L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE

Pour rendre cette épreuve plus sensible ou dans le but d'en simplifier la pratique, beaucoup d'auteurs ont essayé de nombreuses modifications portant, soit sur la voie d'apport du glucose, soit sur d'autres points de la technique à employer :

A) *Modification portant sur la voie d'apport du glucose.*

1°. — *Voie intra-veineuse.* — On a pensé éviter le facteur d'erreur dû au transit digestif du glucose, en l'injectant directement dans la circulation sous forme de solution glucosée.

TANHAUSER et PFITZER, en 1913, WOODYATT et WILDER, TITUS et GIVENS, OPITZ et BENNER, JARGENSEN et PLUM (1922), obtinrent une hyperglycémie par injection de glucose par voie intra-veineuse. RIGLER et ULRICH, en 1923, avec cette méthode, trouvent chez le sujet normal :

— une poussée hyperglycémique cinq minutes environ après l'injection;

— une chute de 50 % environ au bout de trente minutes;

— le retour au chiffre à jeun au bout de soixante minutes;

— enfin, une hyperglycémie deux heures après.

Chez le diabétique, ils obtiennent une montée hyperglycémique beaucoup plus importante, au bout de trente minutes on ne voit qu'une légère tendance à la descente et une heure, quelquefois deux heures après l'injection, il y a encore hyperglycémie (la glycosurie doit être recherchée et dosée en même temps et pendant les vingt-quatre heures qui suivent).

Pour ces auteurs, on obtient donc les mêmes courbes qu'en administrant le glucose per os, mais l'action est ici beaucoup plus rapide. Pour eux, cette méthode est plus précise et surtout moins sujette aux erreurs que l'épreuve « per os ». Enfin, elle est totalement inoffensive. Telle est également l'opinion de BUDIGEN, KARESCH, LYON et HADEN. BIRON (dans une thèse inspirée par le Professeur FIESSINGER) aboutit aux mêmes conclusions, il constata en outre que l'élévation glycémique après injection intra-veineuse est plus grande qu'après l'ingestion de glucose per os. Il remarqua enfin que la courbe glycémique artérielle (par piqûre au doigt) est différentes de la courbe glycémique veineuse (par piqûre du lobule de l'oreille), le sang veineux contenant moins de glucose que le sang artériel.

Par contre, cette méthode a été critiquée par JANNEY et ISAACSON, FOLIN et BERGLUND qui lui reprochent de négliger la circulation porte, par conséquent, la fonction hépatique et surtout de provoquer quelquefois des incidents (frissons, malaises, et même des élévations de température).

Dans sa thèse inspirée par E. AZÉRAD, T. VIGNERON remarque que, tout au moins chez le sujet normal, cette méthode n'échappe pas aux erreurs qu'on aurait voulu éviter en délaissant la voie digestive et, à la suite d'expériences personnelles, l'auteurs remarqua

que cette technique n'est ni plus simple, ni plus facile à pratiquer que l'ancien test.

2°. — *La voie duodénale.* — RATHERY et LAURENT l'expérimentèrent sur le chien et tiennent cette méthode pour la plus intéressante.

MAGERS procéda à des expériences comparatives entre les deux voies duodénales et per os. A part de petites différences quantitatives, les résultats étaient presque similaires et l'allure générale des deux types de courbes parfaitement identiques. Il en conclut donc que le temps d'évacuation gastrique n'a que peu ou pas d'effet sur les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire.

3°. — Quant à la *voie rectale,* étudiée par TALLERMANN (1920), RUBINO et VARELA (1922) et SCOTT (1932), elle ne présente aucun intérêt pratique tant l'hyperglycémie qu'elle provoque est minime, fugace et très discutée.

CONCLUSION. — L'injection intra-veineuse de glucose présente l'avantage d'abréger la durée de l'épreuve mais s'est révélée particulièrement désagréable pour le malade. Les voies duodénales et rectales n'ont qu'un intérêt purement théorique et expérimental. L'ingestion par la bouche, non moins efficace que la voie intraveineuse, se révèle donc comme la plus pratique.

B) *Modifications de technique : hyperglycémie provoquée à doses successives.*

BANG (1913), le premier, renouvela à plusieurs reprises la dose de glucose administrée et constata alors que le taux du sucre dans le sang est moins élevé après les dernières doses qu'après la première.

Boe (1914) répéta cette expérience mais, contrairement au précédent, il vit la glycémie monter après chaque administration nouvelle.

Hammam et Hirschmann (1919), après une série d'expériences, sur des sujets normaux, concluent en ces termes : « L'ingestion de glucose stimule, dans une certaine mesure, le mécanisme d'assimilation du glucose déclenché par une première dose, si bien que l'ingestion répétée d'une même quantité de glucose produit une hyperglycémie moins marquée ». De plus, ils notent que, chez le diabétique grave, la courbe, après chaque ingestion, continue à monter.

Staub (1921) administra à un sujet normal toutes les demi-heures 20 gr. de glucose dix fois de suite. La glycémie augmenta nettement après la première dose de glucose, puis baissa ensuite lentement avec de très légères augmentations quand on répéta les administrations de glucose. Au bout de quatre heures, le chiffre normal à jeun était atteint. Au bout de cinq heures, il était même redescendu plus bas et il lui fut impossible de le faire remonter de nouveau avec de nouvelles doses.

Traugott (1922) répéta les mêmes expériences quoique avec des doses différentes : 20 gr., 50 gr. ou 100 gr., la seconde dose était donnée une heure après la première, alors que l'hyperglycémie était complètement redescendue, il trouva des résultats analogues chez le sujet normal. Quant aux diabétiques, sur lesquels il poursuivit ses essais, la seconde dose de glucose déclencha chez eux une hyperglycémie très marquée, qui, continuant celle déjà amorcée par la première dose, donna une ligne ascendante continue.

« Chez le sujet normal, il ne doit pas se produire d'hyperglycémie, ou seulement une hyperglycémie moindre après la deuxième ingestion de sucre. Chez le diabétique, au contraire, l'hyperglycémie est nette et marquée ».

« Les sujets atteints de glycosurie alimentaire réagissent comme des sujets normaux. »

Il y a donc là, pour STAUB et TRAUGOTT, un moyen de déceler le diabète au début et aussi une preuve directe de la théorie irritative de l'hyperglycémie alimentaire.

Cet « effet paradoxal de STAUB et TRAUGOTT », objet de nombreuses discussions et d'un grand nombre d'essais, a été confirmé par les uns, contesté et même nié par d'autres.

MEYER et BORNESCHE (1923) répétèrent exactement l'expérience de TRAUGOTT et parvinrent aux mêmes résultats.

MAC LEAN et de WASSELOW (1921) et FOSTER, après des expériences personnelles, conclurent que « une deuxième dose de glucose prise par un individu normal, aussitôt après que l'hyperglycémie provoquée par une dose antérieure est retombée, à peu ou pas d'effet sur la concentration du sucre du sang ».

En 1929, PORGES et ADLERSBERG reprenant ces essais trouvaient une seconde montée glycémique beaucoup moins forte que la première.

Cet « effet paradoxal de STAUB et TRAUGOTT » fut nié sans réserves par MALMROS (1928), qui déclare : « Nos expériences montrent que, chez les sujets parfaitement normaux, le taux du sucre dans le sang monte après une deuxième ingestion de glucose aussi fortement que lorsqu'on en donne une dose importante sans administration préalable ».

SALEM et NYREM, puis JOORDANS (1931), critiquèrent également cette épreuve. Ce dernier fit de multiples expériences de double charge en administrant des doses variées à des intervalles différents chez des sujets normaux, chez des malades présentant une glycosurie alimentaire et chez les diabétiques. Il n'obtint pas de résultats concluants chez les sujets normaux ou

présentant une glycosurie alimentaire, une hyperglycémie nette se renouvelant après chaque dose nouvelle. Chez le diabétique, la courbe continuait à monter d'une façon régulière et mettait très longtemps à redescendre.

Il conclut qu'il n'a pu confirmer en aucune façon la loi de TRAUGOTT, sauf en ce qui concerne la réaction du diabétique.

T. VIGNERON (thèse, 1938) appliqua la méthode de STAUB à sept sujets normaux, parmi ceux-ci, trois seulement réagirent conformément à la loi de STAUB; les quatre autres présentant après la première montée hyperglycémique une autre élévation plus élevée que la première.

La technique préconisée par TRAUGOTT, appliquée à dix sujets normaux, ne confirma pas davantage la loi de STAUB.

Par contre, quelle que soit la méthode employée, tous les sujets diabétiques présentaient des courbes constamment semblables :

1) montée continue de la courbe pendant tout le temps de l'épreuve par la méthode de STAUB;

2) montée régulière de la courbe jusqu'à un maximum atteint au bout de deux heures et demie, puis début de baisse, par la méthode de TRAUGOTT.

Sur un cas de glycosurie intermittente, l'épreuve de STAUB a présenté une courbe de type normal, la deuxième montée étant moins élevée que la première, mais il est bien difficile d'en tirer une conclusion diagnostique, si l'on tient compte des nombreuses anomalies qui ont été signalées chez des sujets normaux. A la suite de ces expériences, T. VIGNERON aboutit donc aux précédentes conclusions de JOORDANS.

SARIC (thèse, Bordeaux, 1936) a effectué ces épreu-

ves chez le chien, mais n'a pas réussi à obtenir d'effet régulier.

Certains auteurs admettent la réalité de l'effet STAUB, mais y apportent des réserves ou ajoutent de nouvelles conditions aux méthodes précitées.

C'est le cas de HERZOG (1931) qui considère l'épreuve de STAUB-TRAUGOTT comme un excellent moyen de déceler le diabète au début, mais il insiste sur l'importance de l'intervalle de temps qui sépare les deux doses (la deuxième dose ne doit être donnée que lorsque la courbe commence à descendre, et pas avant).

SWARTZ et ENOCKSSON (1931) donnent les doses à intervalles variés à des sujets normaux et trouvent des résultats tout à fait différents suivant le moment où ils administrent la deuxième dose. Nous insistons sur les résulats trouvés par ces auteurs dont nous verrons plus loin l'importance. SWARTZ et ENOCKSSON constatent, en effet, que pour ne pas obtenir, chez un sujet normal, une augmentation de la glycémie après une deuxième administration de glucose, il est absolument nécessaire de donner cette deuxième dose pendant la partie descendante de la courbe glycémique consécutive à la première dose et avant que celle-ci soit revenue à la normale; il est impossible de fixer un laps de temps déterminé valable pour tous les cas, il faut pour cela connaître la marche de la courbe glycémique déclenchée par la première dose, cette courbe étant variable chez chaque sujet; ce n'est donc qu'en faisant une épreuve d'hyperglycémie simple préalable qu'on pourrait le connaître; néanmoins, cet intervalle est en moyenne d'une demi-heure.

Cette adjonction de SWARTZ et ENOCKSSON aux méthodes de STAUB et TRAUGOTT nous semble logique en considération des diverses explications fournies pour justifier cet « effet STAUB » dit « paradoxal ».

JONAS, MILLER et TELLER, MAC LEAN et de WASSE-

LOW, FOSTER, STAUB et TRAUGOTT attribuent cet effet en apparence contradictoire, à l'activité glycogénique du foie qui, déclenchée par la première dose de glucose, est encore en pleine activité quand la deuxième dose est donnée, et, par conséquent, empêche l'hyperglycémie de se produire.

FOLIN et BERGLUND pensent que la chute de la glycémie ne se produit que lorsque les tissus de l'économie sont saturés de sucre. Mais on l'interprète maintenant, comme étant due à une décharge insulinienne post-hyperglycémique qui devrait succéder à la deuxième onde alimentaire.

Nous exposerons plus loin l'interprétation plus précise de ces faits donnée par LEWIN, AZÉRAD et VIGNERON.

L'absorption intestinale et le déséquilibre vago-sympathique jouent un rôle dans les résultats donnés par l'épreuve de STAUB-TRAUGOTT, mais il faut surtout tenir compte du fait que la décharge insulinique ne se produit pas exactement au même moment chez chaque individu. L'épreuve d'hyperglycémie simple préalable, préconisée par SWARTZ et ENOCKSSON nous paraît donc justifiée pour l'élimination de ce dernier facteur personnel responsable de résultats « contradictoires ». Mais ce perfectionnement apporté à l'épreuve de STAUB et TRAUGOTT est-il d'un réel intérêt pratique ? Voici ce qu'en pense T. VIGNERON :

« Il faudrait, pour vérifier l'hypothèse de SWARTZ et ENOCKSSON, faire d'abord une épreuve d'hyperglycémie alimentaire simple, puis quelques jours plus tard une nouvelle épreuve à deux doses, où la deuxième dose ne serait donnée qu'au moment exact où la glycémie déclenchée par la première dose commence à descendre. Or, ceci, pour aussi séduisant que cela puisse paraître à l'esprit, est difficile à réaliser dans la pratique, les prises de sang répétées deux fois de suite

étant mal acceptées par les malades. De sorte que, même si expérimentalement ce fait se révélait exact, il n'est guère applicable couramment. Enfin, on n'évite pas ainsi les variations individuelles reprochées à l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire simple, celle-ci étant non seulement le premier temps du test, mais la base même de laquelle dépendent les résultats terminaux ». (T. VIGNERON, thèse, Paris, 1938, p. 83.) Cette opinion est certes discutable.

Quant à l'épreuve de STAUB-TRAUGOTT, présente-elle, malgré des difficultés pratiques considérables, une supériorité sur les autres tests de tolérance au glucose ? Nous essaierons de répondre à cette question dans le dernier chapitre de cette thèse.

Il nous reste, en effet, à étudier l'épreuve d'EXTON et ROSE (1934) basée sur la loi paradoxale d'ALLEN : « Plus on donne de sucre à un sujet normal, plus il en utilise, alors que chez le diabétique c'est le contraire qui se produit » et dont voici la technique :

On fait dissoudre 100 gr. de glucose pur dans 650 cc. d'eau, de façon à avoir une solution glucosée à 15 % environ; on divise cette solution en deux parties égales, puis après avoir déterminé la glycémie à jeun du sujet et examiné ses urines, on lui donne la première dose de glucose (c'est-à-dire 50 gr.), qu'il doit boire en une minute environ; trente minutes après, on recueille ses urines et un échantillon de sang et on lui donne la deuxième dose de glucose (50 gr.) ; soixante minutes après la première administration, on recueille encore des échantillons de sang et d'urine.

Les critères de la réaction normale à ce test appelé encore « d'une heure deux doses » sont les suivants pour EXTON et ROSE :

1) un taux de glycémie à jeun dans les limites normales;
2) une ascension de ce taux, dans les trente minu-

tes qui suivent la première ingestion; qui ne doit pas excéder 75 mmg.;

3) la glycémie de l'échantillon des soixante minutes doit être inférieure, égale ou ne pas dépasser de plus de 5 mmgr. celle des trente minutes;

4) aucun des échantillons d'urine ne doit contenir de sucre.

Chez le diabétique, on observa une montée plus ou moins rapide d'au moins 10 mmgr. de la glycémie de l'échantillon des soixante minutes, après administration de la deuxième dose et le rapport de la glycosurie et de la glycémie variera avec la gravité du trouble.

En présence d'une glycosurie rénale, le critère de ce test est : une glycémie d'évolution normale, n'atteignant jamais les chiffres diabétiques, mais du sucre dans tous les échantillons d'urine.

Enfin, la glycosurie alimentaire se traduirait par :

— une glycémie qui suit la courbe normale, même quand les valeurs absolues sont plus élevées que la normale;

— de la glycosurie dans le dernier échantillon d'urine.

Selon Exton et Rose, le test « une heure deux doses » aurait sur les anciennes épreuves les avantages suivants :

1) le temps nécessaire à l'épreuve est plus court;

2) le nombre de prises de sang plus réduit;

3) enfin, ni le régime suivi par le sujet dans les jours précédant l'épreuve, ni les irrégularités et les variations de l'absorption intestinale, n'influent sur les résultats;

4) les réponses obtenues seraient plus nettes et plus typiques. En particulier, les courbes seraient moins douteuses et d'interprétation plus facile

(la première partie de la courbe est la même que dans les tests précédents; la deuxième partie se traduit chez le sujet normal par une chute plus marquée et plus rapide de la glycémie).

Myers et Mac Lean reprochent à ce test comme aux précédents des contradictions et des anomalies dans les résultats, dues en particulier à la rapidité d'évacuation de l'estomac et à l'absorption intestinale.

Leyton lui reproche de ne pas être spécifique.

Au contraire, Kelly et Bearwood soulignent l'utilité de ce test pour découvrir des diabètes au début et même dans certains cas pour déceler des courbes diabétiques chez des enfants de diabétiques qui, jusqu'alors, n'avaient présenté aucun symptôme de cette maladie.

Gould, Altschuler et Nellen (1937) expérimentèrent ce test sur deux cent quarante sujets (diabétiques, artério-scléreux et atteints de troubles connus, mais sans aucun rapport avec le métabolisme hydrocarboné).

Ils trouvèrent que :

Non seulement les diabétiques répondaient au critère diabétique d'Exton et Rose, mais également une forte proportion d'artério-scléreux et de non diabétiques.

Ils en conclurent que ce test sensible dans 100 % des cas n'était spécifique que dans 50 % des cas et proposèrent un nouveau critère de diabète que voici :

« Le diabète sucré ne peut être diagnostiqué sûrement que si au moins deux des trois conditions suivantes sont réunies :

1) un taux de glycémie à jeun supérieur à 120 mmgr. % ;
2) un taux de glycémie au bout de trente minutes dépassant le taux à jeun de 50 mmgr. ou plus;
3) un taux de glycémie au bout de soixante minutes

qui dépasse celui de trente minutes, de 30 mmgr. ou plus ».

Avec ce nouveau critère, le test d'EXTON et ROSE deviendrait sensible dans 97 % des cas et spécifique dans 100 % des cas.

VIGNERON expérimenta ce test sur quinze sujets (dix normaux et cinq diabétiques).

D'après les résultats trouvés, les cinq diabétiques qui satisfaisaient à deux conditions sur les trois exigées par GOULD, ALTSCHULLER et NELLEN, ont tous suivi la loi d'EXTON et ROSE.

Quant aux dix sujets normaux, trois de ceux-ci ne présentant aucun signe fonctionnel, clinique ou humoral de diabète, réagirent comme des diabétiques.

Ces contradictions diminuent donc l'intérêt pratique de ce test.

Un autre test a été proposé par MAX VAUTHEY, en 1936 : il fait ingérer à un sujet normal pendant sept jours, le matin à jeun, de petites doses de glucose (50 gr.), en solution concentrée, et, par l'évaluation de la glycémie à jeun avant et après l'épreuve, il tire les conclusions sur la tolérance du sujet au glucose; le critérium de cette tolérance consiste ici dans les variations de la glycémie de base et non plus dans les modalités plus ou moins variables de l'hyperglycémie temporaire comme dans les autres tests.

— Si la glycémie après cette épreuve est restée stationnaire ou a augmenté, la réaction insulino-sécrétoire est insuffisante, la tolérance au gluclose diminuée.

— Si au contraire la glycémie a baissé, cette tolérance est normale.

Juste dans son principe, cette épreuve ne semble pas exacte dans son interprétation. En effet, s'il existe des variations individuelles de la glycémie chez un même sujet dans la journée (pour MAURIAC, BROUSTET

et DUPIN, la glycémie à jeun du sujet normal présente dans la journée des oscillations moyennes de 0,10 à 0,20 %), à plus forte raison en existe-t-il pendant une semaine.

VALEURS COMPAREES DES EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE A DOSE UNIQUE ET A DOSES SUCCESSIVES

Dans le chapitre précédent, nous avons examiné les différentes méthodes d'hyperglycémie provoquée à dose unique et à doses successives, et fait la revue des expériences sur lesquelles se fondèrent des opinions variées et souvent opposées à son égard.

Nous envisageons maintenant la question sous un angle plus général, sans tenir compte des variations de techniques exposées antérieurement et en nous inspirant en particulier des travaux de LEWIN, AZÉRAD et VIGNERON sur l'effet dit « paradoxal de STAUB » (*Compte-rendu Soc. Biol.*, t. CXXXIV, p. 53, 1940).

D'après ce que nous avons vu, l'absorption d'une certaine dose de glucose entraîne chez le diabétique et l'homme normal une hyperglycémie. Chez l'homme normal, la glycémie, après avoir atteint son maximum, revient vite à la normale (fig. 1), chez le diabétique, elle reste au contraire élevée beaucoup plus longtemps (fig. 3). Si au lieu d'une dose initiale unique on fait ingérer du glucose à plusieurs reprises successives à des intervalles bien déterminés et correspondant au moment où la glycémie commence à redescendre, après la montée initiale, toutes les demi-heures par exemple, on

voit que la glycémie ne monte qu'après la première prise, les absorptions ultérieures de glucose ne provoquent pas du tout d'augmentation de la glycémie ou une augmentation très faible, quelquefois même, on peut constater une hypoglycémie. Il s'agit ici de « l'effet paradoxal de STAUB et TRAUGOTT ».

Voici comment LEWIN AZÉRAD et VIGNERON posèrent le problème :

« 1) Cet effet est-il réellement paradoxal ou, au contraire, représente-t-il un phénomène physiologique simple et normal ? Quelle est sa signification ?

2) Les tests chimiques qui se basent sur cet effet et sur ces interprétations sont-ils supérieurs à l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire à dose unique, telle que l'on proposé GILBERT et BAUDOUIN en 1908 ? Permettent-ils d'obtenir des renseignements supplémentaires que l'épreuve à dose unique ne fournit pas ? ».

LEWIN, AZÉRAD et VIGNERON ont montré que chez le diabétique et chez l'homme normal la courbe d'hyperglycémie alimentaire obtenue après l'ingestion de plusieurs doses successives peut être considérée comme la résultante obtenue par la superposition de plusieurs courbes d'hyperglycémie à dose unique. Ceci ressort aussi nettement de l'analyse de travaux antérieurs publiés par différents auteurs, dont SWARTZ et ENOCKSSON, nous paraissent les plus importants.

Ces chercheurs ont montré que la forme de la courbe d'hyperglycémie à plusieurs doses dépend essentiellement du rythme auquel les doses successives de glucose sont absorbées. Des courbes très différentes peuvent être observées si les deuxièmes prises se succèdent rapidement.

Le sujet ingérant une nouvelle dose de glucose au moment où la glycémie, sous l'influence de l'ingestion précédente, continue encore à monter, on observe même chez l'homme normal une courbe qui s'élève continuel-

lement. Par contre, si les prises sont plus espacées et, en particulier, si les doses successives sont prises de façon à ce qu'une dose soit ingérée au moment où l'effet de la dose précédente est en train de s'épuiser, c'est-à-dire, quand la glycémie est en train de baisser, la courbe observée est étalée. Elle représente l'effet paradoxal de STAUB et TRAUGOTT que nous venons d'ex-

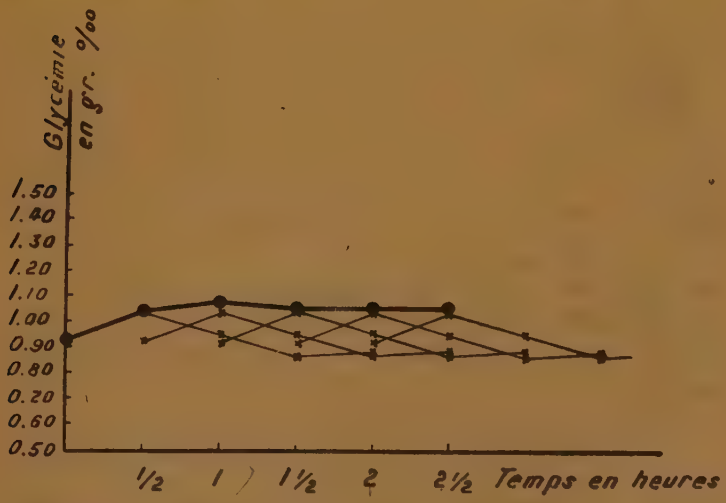

Fig. 1.- *Superposition de 5 courbes d'hyper-glycémie alimentaire à dose unique d'un homme normal.*

——— *Courbe résultante* ——— *Courbes composantes*

poser. Cette courbe n'est obtenue que dans ces conditions, c'est-à-dire, si les doses successives de glucose sont administrées à un rythme précis et particulier à chaque sujet. Ces faits désignés comme paradoxaux paraissent, au contraire, très faciles à comprendre (LEWIN, AZÉRAD et VIGNERON).

D'une façon générale, si on examine les courbes obtenues après ingestion d'une seule dose de 20 gr. de glucose et qu'on les compare à celles obtenues avec cinq

doses de 20 gr., on constate que les courbes du deuxième type ne sont que la superposition de cinq courbes successives du type I. La figure 1 montre une courbe étale obtenue en superposant cinq fois la courbe d'hyperglycémie alimentaire à dose unique observée chez un homme normal.

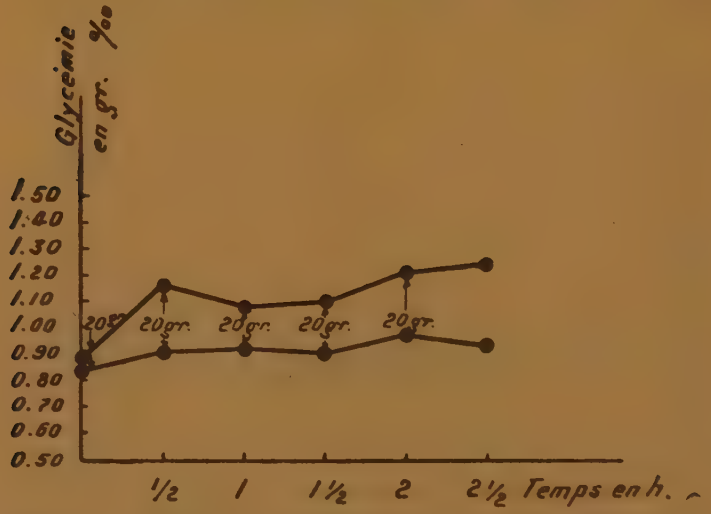

Fig. 2.- *Epreuves d'hyperglycemie alimentaire à plusieurs doses successives chez les sujets normaux.*

La figure 2 représente deux courbes obtenues directement au cours d'une épreuve à cinq doses successives chez deux sujets normaux : l'allure générale de ces courbes est tout à fait comparable.

La conclusion qu'en tirent LEWIN, AZÉRAD et VIGNERON, est que chaque dose renouvelée de glucose, donne lieu, chez l'homme normal, à une réaction à peu près identique à celle que donne la première; la courbe finale n'étant que la résultante de toutes ces réactions.

Chez le diabétique, les mêmes faits se retrouvent.

Considérons une courbe de diabétique après une dose unique de 20 gr. L'hyperglycémie consécutive à la première absorption est plus longue que chez le sujet normal. Si le diabétique absorbe de nouvelles doses en période ascendante, les deux effets auront le même sens, s'ajouteront et l'on obtiendra une hyperglycémie plus prononcée.

La figure 3 représente, en traits pleins, les trois courbes composantes obtenues par les auteurs précités, chez un diabétique, après ingestion d'une dose unique de 20 gr. de glucose (traits fins) et la résultante que donne la superposition de ces cinq courbes (traits épais). La courbe hachurée de la même figure montre le résultat d'une épreuve à cinq doses successives chez un autre diabétique.

Là encore, l'analogie des deux courbes est remarquable et on peut conclure que chez le diabétique comme chez l'homme normal, la réaction glycémique est à peu près identique à chaque dose absorbée.

Il résulte donc des considérations qui viennent d'être exposées qu'on peut répondre négativement à la première question posée au début du chapitre : l'effet de Staub et Traugott n'est contradictoire qu'en apparence.

Lewin, Azérad et Vigneron s'appuient sur les faits précédents pour répondre à la deuxième question : « Les courbes d'hyperglycémie obtenues par administration de plusieurs doses successives étant la superposition de plusieurs courbes à dose unique, les épreuves à doses multiples, telles qu'elles sont pratiquées actuellement, tout en étant plus compliquées, ne peuvent fournir d'autres renseignements que ceux donnés par l'épreuve à dose unique de Gilbert et Baudouin ».

Ceci est vrai en ce qui concerne les sujets normaux et les malades atteints d'un diabète net, donnant une courbe d'hyperglycémie typique de cette maladie. Mais

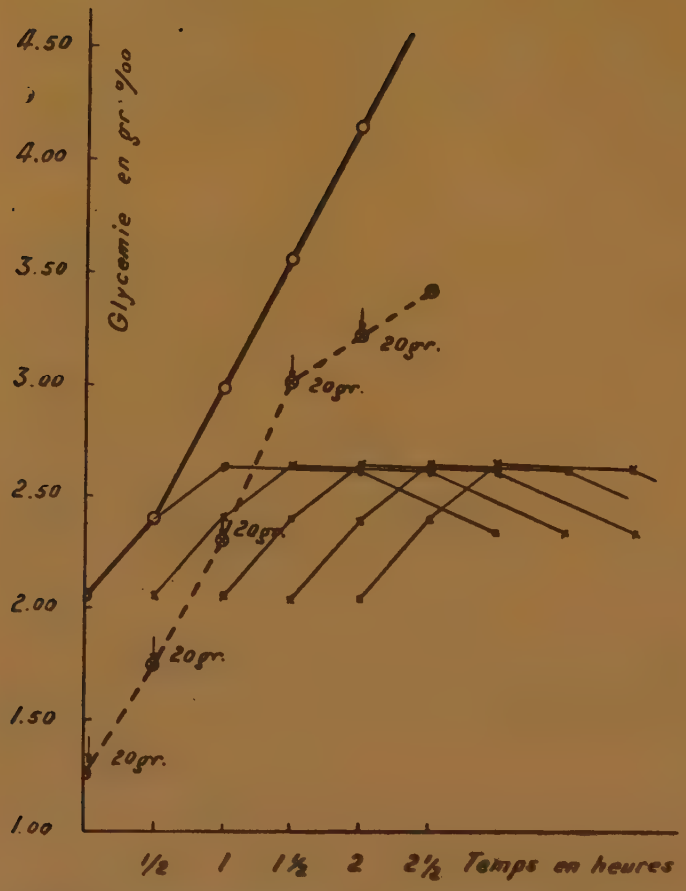

Fig. 3.- *Superposition de 5 courbes d'hyper-glycemie à dose unique d'un diabétique et courbe obtenue au cours d'une épreuve à cinq doses successives.*

——— *Courbe resultante*
——— *Courbes comp. à dose unique*
- - - - - - - *Courbe à 5 doses de 20 gr.*

différentes de celles d'un sujet sain. Le temps nous ayant manqué, nous regrettons de n'avoir pu effectuer les expériences nécessaires pour vérifier ce point. Nous il serait intéressant de considérer les cas de diabètes au début de la maladie, présentant des glycémies normales avec des courbes d'hyperglycémie alimentaire peu nous proposons de le faire ultérieurement.

CONCLUSION

Nous avons passé en revue les différents procédés utilisés en pratique pour effectuer l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire, épreuve qui s'est universellement répandue depuis que BAUDOUIN l'a décrite dans sa thèse (1908).

Nous avons montré que, sous sa forme primitive décrite par cet auteur, elle est suffisamment précise pour être appliquée en clinique dans la plupart des cas.

Nous avons discuté plus en détail la technique de STAUB et TRAUGOTT à doses successives et montré qu'elle n'a rien de paradoxal. Les courbes obtenues au cours de cette épreuve sont la résultante de plusieurs courbes à dose unique superposées, comme l'ont montré LEWIN, AZÉRAD et VIGNERON. Ces auteurs interprètent ces faits en disant que l'homme normal et le diabétique net réagissent de la même façon après chaque dose de glucose ingérée.

D'après ces auteurs, il serait intéressant d'appliquer la technique de STAUB et TRAUGOTT à plusieurs doses successives à des cas de diabète fruste avec glycémie normale et courbe d'hyperglycémie à dose unique, peu distincte d'une courbe normale. Dans ce cas précis peut-être, l'épreuve peut s'avérer intéressante pour dépister des cas extrêmement frustes.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BENARD

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD, BINET et RIBOT. — (*Compte-rendu Soc. Biol.*, 28 juin 1919).

BANG. — (*Der Blutzucker*, Wiesbaden, 1913).

BAUDOUIN. — Etude sur quelques glycémies. (*Thèse*, Paris, 1908).

BEELER, BRYAN, CATHCART et FITZ. — Of metabolic research, t. I, p. 549, 1922.

BERGMARCK. — (*Jahrle F. Kinderheilk. N. E.*, 1913, B. 80, S. 373).

BIRON. — De l'utilisation des courbes glycémiques après injection I. V. de glucose en pathologie viscérale. (*Thèse*, Paris, 1936).

BOE. — (*Bioch. Zeitschr.*, LVIII, 1914, Bldz. 118).

BOULIN. — Troubles de la glyco-régulation dans l'obésité. (*Thèse*, Paris, 1924).

BRUNO, DELLA MAGGIORE. — (*Minerva Medica*, 8 décembre 1936).

COLRAT. — (*Lyon Médical*, 1875).

DEPISCH et HASENOHRI. — (*Klinische Wochenschrift*, t. 2, p. 1631, 1928).

DONATH et SCHLESSLINGER. — Zit nach Namgn, Diabetes, 2 Ang., 1906, S. 37.

EXTON et ROSE. — (*Am. J. Clin. Path.*, t. 4, p. 381, 1934).

FIESSINGER (N.) et WALTER. — Exploration fonctionnelle du foie et insuffisance hépatique. (Masson, 1925.)

— Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie. (Paris, 1934.)

FOSTER. — (*J. Biol. Chim.*, t. 55, p. 203, 1923).

FRANCK. — (*Zeitschr. J. Physiol. Chemis.*, t. 20, p. 291, 1910).

GILBERT et BAUDOUIN. — (*Bull. Soc. Méd. Hôpit.*, 8 juillet 1910).
— (*Compte-rendu Soc. Biol.*, 19 décembre 1908).

GOULD, ALTSCHULER et NELLEN. — (*The American Journal of the Medical Sciences*, mai 1937, n° 782).

HALE, WHITE et PAYNE. — (*Quart. J. Med.*, t. 19, 393, 1926).

HAMMANN et HIRSCHMANN. — (*John Hopkin's Hospital Baltimore*, t. 30, p. 306, 1919).

HANSEN. — (*Act. Medic. Scandinavia*, suppl. IV, 1923).

HERSOG. — (*Deut. Med. Wochenschrift*, n° 45, 6 novembre 1931).

HIRSCH. — (*Compte-rendu Soc. Biol.*, t. 118, p. 704, 1935).

HIRSCHLORN et SELINGER. — Cités par MORHARDT. (*Presse Médicale*, n° 37, p. 604, 1929).

HOLTZ. — (*Biochem. Z.*, 235, 104, 1931).

HORNE, MAC DOUGALL et MAGEE. — (*Journal of Physiology*, t. 80, p. 48, 1933).

JACOBSEN. — (*Biochem. Z.*, 1913, t. 56, p. 471).

JANNEY et ISAACSON. — (*Journal of the American Associat.*, t. 70, p. 1131, 1918).

JOHN. — Cité par JOSLIN. Treatment of diabetes mellitus. 1916.

JONAS, MILLER et TELLER. — (*Arch. of Internal. Médecine*, t. 35, n° 3, mars 1925).

JOORDANS. — (*Nederlt. Jpdschr. Geneesk*, 75, 25 july 1931, p. 3, 894).

JORGENSEN et PLUM. — (*Compte-rendu Soc. Biol.*, 15 juin 1922, p. 455).

JOSLIN. — Treatment of diabetes mellitus. 1926, p. 200.

KELLY et BEARWOOD. — (*Am. J. Clin. Path.*, t. 5, p. 411, 1935).

LABBÉ (M.). — (*Annales de Médecine*, t. XI, p. 273, 1922).
— (*Annales de Médecine*, t. 17, p. 176, 1925).

LABBÉ (M.) et NEPVEUX (F.). — (*P. M.*, 7 juin 1922).

— (*C. R. Soc. Biol.*, 23 juillet 1921).

— (*La Médecine*, juillet 1923).

— *C. R. Soc. Biol.*, 1923).

LABBÉ (M.), TAMALET et NEPVEUX (F.). — (*Acad. Méd. Paris*, 1924).

LABBÉ (M.), BOULIN et PÉTRESCO. — (*Compte-rendu Soc. Biol.*, 5 janvier 1932).

— (*Compte-rendu Soc. Biol.*, 5 février 1932).

— (*P. M.*, 4 juin 1932).

MAC LEAN et de WASSELOW. — (*Quart. J. Med.*, t. I, p. 103, janvier 1921).

LENNOX. — (*Journ. Clin. Invest.*, t. 4, p. 331, 1927).

LETULLE et COUPEAU. — (*Presse Médicale*, 30 décembre 1930).

LEWIN, AZÉRAD et VIGNERON. — Sur l'effet paradoxal de Staub-Straugott. (*Comptes-rendus Soc. Biol.*, t. CXXXIV, p. 53, 1940).

LEYTON. — (*Brit. Med. J.*, t. 2, p. 536, 1936).

LIEFMANN et STERN. — (*Biochem. Zeitschrift*, t. 1, p. 299, 1906).

MAGERS. — (*Journal Lab. and Clin. Med.*, t. 19, p. 608, 1934).

MALMROS. — (*Act. Med. Scandin.*, suppl. bo. XXVII, 1928).

MAURIAC, BROUSTET et DUPIN. — (*C. R. Soc. Biol.*, t. 112, p. 587, 1933).

MEDVEL. — (*Z. Klin. Med.*, 1933-1935).

MEYER et BORNECKE. — (*Zeitschr. für die Ges. Exper. Med.*, XXXI bldz., 341, 1923).

MYERS et MAC LELAN. — (*Am. J. Clin. Path.*, t. 5, p. 299, 1935).

NIELSEN. — (*J. Nerv. Dis.*, 63, 63, n° 5).

POLLAK. — (*Arch. J. Exepr. Path.*, 154-280, 1930).

PORGES et ADLERSBERG. — Die Schandlung der Zuckerkrankhirt mit gettarmen kost.

RATHERY. — (*J. M. F.*, août 1936).

— (*Paris Médical*, 1921).

RATHERY et LAURENT. — (*C. R. Soc. Biol.*, p. 781, t. 107, 1931).

RIGLER et ULRICH. — (*Arch. of Internal Medecine*, 1926).

ROUILLARD. — Etude de l'utilisation des sucres dans l'organisme. (*Thèse*, Paris, 1919).

RUBINO et VARELA. — (*Med. Klinik.*, t. 26, 1922).

SALEM et NYREN. — (*Acta Medica Scandinavia*, t. 70, 30 mars 1929).

SARIC. — L'exploration fonctionnelle du pancréas interne. (*Thèse*, Bordeaux, 1936).

SCOTT. — (*Arch. of Internal Medecine*, t. 49, p. 221, 1932).

SENDRAIL et CAHUZAC. — (*C. R. Soc. Biol.*, 17 avril 1937).

SOISALOW. — (*Acta Med. Scandin.*, suppl. n° 34, p. 522, 1926).

— (*Acta Societ. Medicae. Fennicae Medecin.*, B. XIII, 2).

STAUB. — (*Biochem. Z.*, 118, 93, 1921).

— (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, t. 91, p. 44, 1921).

SWARTZ et ENOCKSSON. — (*Klinische Wochenschrift*, 9 mai 1931, 19, p. 877).

SWEENEY. — (*Arch. of Inter. Med.*, t. 40, p. 818, 1935).

TACHAU. — (*Arch. of Klinik. Med.*, t. 104, p. 437, 1911).

TALLERMANN et KENNETH. — (*Quart. J. of Med.*, 1920, p. 357).

TANNHAUSER et PFITZER. — (*Munchen. Med.*).

THÉPENIER. — Les sucres du sang. (*Thèse*, Paris, 1925).

TRAUGOTT. — (*Zeitschr. f. d. Gesam. Exp. Med.*, n° 31, p. 282, 1923).

— (*Klinische Wochenschrift*, t. 1, p. 892, 1922).

MAX VAUTHER. — (*Arch. des Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, t. 24, n° 6, juin 1934).

WACKER. — (*Zeitschr. f. Physiol. Chemis.*, t. 67, 197, 1910).

R. FOULON, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, PARIS (14e).